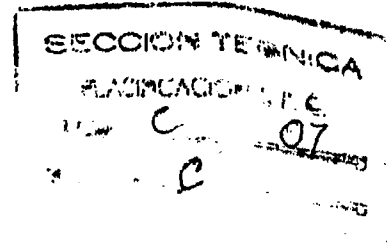




Case 42780 + Verf./

364. 706



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE SULFANILAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

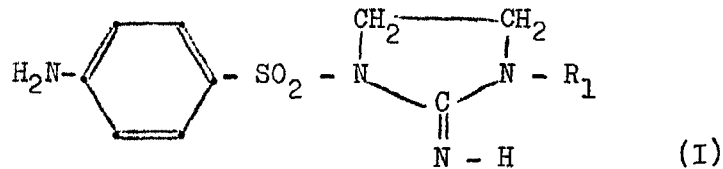
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida.

Los compuestos de la fórmula general

5.





en la que

R_1 significa un grupo alquílico con 5 átomos de carbono a lo sumo, un grupo cicloalquílico o cicloalquénílico con 7 átomos de carbono a lo sumo y

5.

sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

Como ahora se ha encontrado, estos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial la 1-sulfanilil-2-imino-3-butil-, la 1-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil- y la 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina muestran en la administración peroral o parentérica, acción hipoglicémica que los caracteriza como apropiados para el tratamiento de diabetes. La acción hipoglicémica se demuestra en ensayos standard en animales de sangre caliente, por ejemplo en conejos y ratas.

10.

15.

En los compuestos de la fórmula general I, R_1 puede ser como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico, isobutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetil-propílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico, 1,2-dimetil-propílico. Además R_1 puede ser por ejemplo: como grupo cicloalquílico, el grupo ciclopropílico, ciclopropilmetílico, 2-ciclopropiletílico, 3-ciclo-

20.

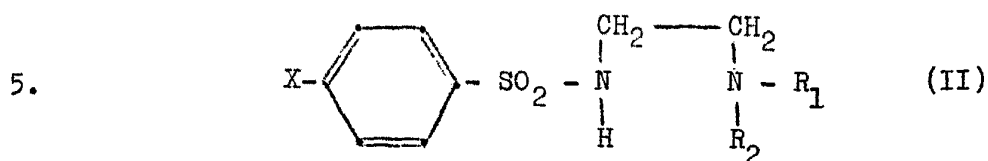


- propil-propílico, ciclobutílico, ciclobutilmetílico, 2-ciclobutil-otílico, 3-ciclobutil-propílico, ciclopentílico, 1-metil-ciclopentílico, 2-metil-ciclopentílico, 3-metil-ciclopentílico, 1-etil-ciclopentílico, 2-etil-ciclopentílico, 3-etil-ciclopentílico, ciclopentilmetílico, 2-metil-ciclopentilmetílico, 3-metil-ciclopentilmetílico, ciclohexílico, 1-metil-ciclohexílico, 2-metil-ciclohexílico, 3-metil-ciclohexílico, 4-metil-ciclohexílico, ciclohexilmetílico o el grupo cicloheptílico y como grupo cicloalquénílico, el grupo 2-ciclopenten-1-ílico, 2-metil-2-ciclopenten-1-ílico, 3-metil-2-ciclopenten-1-ílico, 2-etil-2-ciclopenten-1-ílico, 3-etil-3-ciclopenten-1-ílico, 3-ciclopenten-1-ílico, 2-metil-3-ciclopenten-1-ílico, 3-metil-3-ciclopenten-1-ílico, 2-etil-3-ciclopenten-1-ílico, 3-etil-3-ciclopenten-1-ílico, 2-ciclohexen-1-ílico, 1-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 2-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 3-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 4-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 3-ciclohexen-1-ílico, 1-metil-3-ciclohexen-1-ílico, 2-metil-3-ciclohexen-1-ílico, 3-metil-3-ciclohexen-1-ílico, 4-metil-3-ciclohexen-1-ílico, 2-ciclopenten-1-ilmetílico o 3-ciclopenten-1-ilmetílico, 2-ciclohexen-1-ilmetílico, 3-ciclohexen-1-ilmetílico o 4-ciclohexen-1-ilmetílico, 2-ciclohepten-1-ílico, 3-ciclohepten-1-ílico o 4-ciclohepten-1-ílico.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención



se prepara un compuesto de la fórmula general I al hacer reaccionar y ciclar un compuesto de la fórmula general II,



en la que

- R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,
 - 10. R_2 significa hidrógeno, un grupo arilmetílico, diarilmetílico o triarilmetílico y
 - X significa un radical transformable mediante hidrólisis o reducción en el grupo amino libre o, en caso de que R_2 sea hidrógeno, significa asimismo el grupo amino libre,
 - 15. con un derivado de ácido cianúrico apto para reacción, en caso necesario el producto reaccional se hidroliza o reduce para la transformación del grupo X en el grupo amino libre y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un
 - 20. ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.
- R_2 es como grupo arilmetílico, diarilmetílico o



triarilactílico, por ejemplo el grupo bencílico, benzhidrílico o bien tritílico.

- Como derivado de ácido cianúrico apto para reacción son apropiados los halocianógenos, como clorocianógeno o
5. bromocianógeno, o ésteres de ácido cianúrico, en especial éster fenílico del ácido cianúrico. La reacción, se efectúa de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte miscible o no miscible con agua, en presencia o ausencia de agua. Disolventes orgánicos inertes apropiados
 10. son por ejemplo los hidrocarburos, como benceno, tolueno o xileno, alcoholes inferiores, como metanol o etanol, líquidos etéreos, como éter, dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos clorados, como cloruro metilénico, cetonas inferiores, como acetona o metiletilcetona, ésteres de ácido carboxílico, como éster etílico de ácido acético, nitrilos de ácido
 15. carboxílico, como acetonitrilo, o sulfonas, como tetrahidrotiofen-1,1-dióxido. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un agente ligador de ácido. Como agentes ligadores de ácido son apropiados las bases o sales orgánicas,
 20. por ejemplo hidróxidos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino o fosfatos de metal alcalino, como los compuestos de sodio o potasio correspondientes. Además pueden utilizarse asimismo carbonatos cálcicos, así como fosfatos cálcicos y carbonatos magnésico.
 25. sico.



La transformación subsiguiente del grupo X del producto reaccional en el grupo amino libre, que transforma a éste en un compuesto de la fórmula general I, se realiza según la clase del grupo X mediante una hidrólisis, reducción o escisión reductiva.

5.

Radicales X transformables mediante hidrólisis en el grupo amino libre son por ejemplo radicales acilamino, como por ejemplo el grupo acetamido. Además tales radicales son radicales alcóxicarbonílicos inferiores, como por

10. ejemplo el grupo ctóxicarbonilamino, radicales ariloxicarbonilamino, como el radical fenoxicarbonilamino, o radicales arilmetoxicarbonilamino, como el radical benciloxicarbonilamino, o radicales de derivados de ácido tiorbónico correspondientes. Otros ejemplos son radicales metilnamino substitu-

15. tuidos, como por ejemplo el grupo bencilidenamino o el grupo p-dimetilamino-bencilidenamino. La hidrólisis para la liberación del grupo amino puede realizarse en medio ácido, por ejemplo en ácido clorhídrico metanólico, o en ácido clorhídrico acuoso diluido o ácido sulfúrico o en

20. caso de que X signifique un radical alcóxicarbonilamino, asimismo bajo condiciones suavemente alcalinas, por ejemplo mediante lejía de sosa 1-n o 2-n.

Un ejemplo de un radical X transformable mediante reducción en el grupo amino es el grupo nitro y ejemplos
25. de tales radicales, que conducen mediante escisión reductiva



- al grupo amino, son los grupos fenilazo o p-dimetilamino-fenilazo. La reducción de estos radicales puede efectuarse en general catalíticamente, por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney, carbono-paladio o carbono-platino, en un disolvente inerte, como por ejemplo etanol.
5. Junto a estos pueden entrar en consideración otros procedimientos de reducción usuales, por ejemplo la reducción de grupos nitro o la escisión reductiva de grupos azo mediante hierro en ácido acético o ácido clorhídrico.
10. Como materias de partida de la fórmula general II, son apropiados aquellos compuestos, cuyos símbolos R_1 , R_2 , y X concuerdan con los grupos que se enumeran a continuación de la fórmula I bien II. Tales materias de partida son N-(2-amino-etil)-bencensulfonamidas, cuyo anillo bencénico está substituido por el radical X en posición para, y cuyo grupo amino está substituido por los radicales R_1 y R_2 .
15. Estos compuestos pueden prepararse por ejemplo partiendo de una l-fenilsulfonil-aziridina, que está substituida por el radical X, y la aziridina se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria, que contiene los radicales R_1 y R_2 . Representantes de las aziridinas citadas por ejemplo 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida se describen en la literatura [véase R. Lehmann et al., Bull. Soc.Chim. Belges 55, 52-97 (1946; C.A. 41, 5475 y siguientes (1947)]. Otras aziridinas de este tipo pueden prepararse análogamente.
- 20.
- 25.



Los compuestos obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I, se transforman a continuación en caso deseado en sus sales, con ácidos inorgánicos así como orgánicos. La preparación

5. de estas sales se efectúa por ejemplo mediante reacción de los compuestos de la fórmula general I con la dosis equivalente de un ácido en un disolvente acuoso-orgánico u orgánico apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, éter dietílico, cloroformo o cloruro metilónico.

10. Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse en lugar de los compuestos libres de la fórmula general I, sus sales con ácidos, tolerables farmacéuticamente. Sales de adición apropiadas son por ejemplo las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxi-
15. etansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico y ácido embónico.

Las nuevas materias activas se administran de preferencia peroralmente. Las dosis diarias oscilan entre 100 y 500
20. mg para pacientes adultos con peso normal. Formas unitarias de dosis apropiadas como graneas, tabletas, contienen de preferencia 50-500 mg de una materia activa según la invención, es decir de 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general I.
25.



- Para su preparación se combina la materia activa por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o calcico o polietilenglicoles de pesos moleculares apropiados para formar tabletas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables.
- 5.
- 10.

A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

- 15.
- 20.
- 25.
- Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas cápsulas partidas de gelatina así como cápsulas cerradas, blandas, de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las cápsulas partidas contienen la materia activa de preferencia como granulado, por ejemplo en mezcla con materias de relleno, como almidón de maíz, y/o deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la materia activa está disuelta o suspendida de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde pueden adicionarse asimismo estabilizadores.



Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:

a) 1000 gramos de 1-sulfanil-2-imino-3-butil-imidazolidina se mezclan con 500 gramos de lactosa y 270 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución acuosa de 8,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezclan 60,0 gramos de almidón de patata, 60,0 gramos de talco, 10,0 gramos de estearato magnésico y 20,0 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada ^{una,} que pueden estar provistas eventualmente con hendiduras para afinar la dosificación.

b) A partir de 1.000 gramos de 1-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina, 345 gramos de lactosa y la solución acuosa de 6,0 gramos de gelatina se prepara un granulado, que se mezcla tras el secado con 10,0 gramos de anhídrido silícico coloidal, 40,0 gramos de talco, 40,0 gramos de almidón de patata y 5,0 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 533 gramos de sacarosa cristalizada, 20,0 gramos de goma laca, 75,0 gramos de goma arábiga, 250 gramos de talco, 20 gramos de anhídrido silícico coloidal y 1,5 gramos de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan 240 mg y contienen 100 mg de materia activa cada una.



Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos. Sin embargo no representan de ningún modo la única forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

10. a) 31,3 gramos de N¹-(2-butilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida se disuelven en 100 cc de lejía de sosa 2-n, y se trata bajo refrigeración a 20-30° con 10,6 gramos de bromocianógeno. El producto bruto precipita en forma homogéneamente cristalina. Se filtra por succión después de 30 minutos y recristaliza en N,N-dimetilformamida. La 4'-(2-imino-3-butil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida
15. obtenida funde a 243-244°.

20. b) 33,8 gramos de la acetanilida obtenida según a) se calienta a 80° durante una hora con 100 cc de ácido clorhídrico 2-n. A continuación, la mezcla reaccional se enfría a 20° y se regula alcalinamente con lejía de sosa 2-n. La base bruta precipitada, se filtra, se lava con agua y recristaliza en etanol. La 1-sulfanilil-2-imino-3-butil-imidazolidi
na obtenida funde a 179-181°.

25. c) El compuesto de partida de a) se obtiene como sigue:



- 24,0 gramos de 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida [véase R. Lehmann et al., Bull.Soc.Chim.Belges 55, 52-97 (1946); C.A. 41, 5475 y siguientes (1947)] se disuelven en frío en 100 cc de dioxano y 15 cc de agua y la solución se
5. adiciona a gotas a 100 cc de butilamina. Luego, la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 1 hora y la butilamina en exceso así como el dioxano se destilan. El residuo cristalino recristaliza en éster etílico del ácido acético, después de lo cual la N¹-(2-butilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida pura funde a 97-98°.
- 10.

EJEMPLO 2

- a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 27,1 gramos de N¹-(2-metilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida y 10,6 gramos de bromocianógeno, la 4'-(2-imino-3-metilimidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 266-267°.
- 15.
- b) 29,6 gramos de la acetanilida obtenida según a) se dejan reposar durante 48 horas y a 20° con 200 cc de ácido clorhídrico etanólico 8-n. Luego, la mezcla reaccional se concentra en vacío, el residuo cristalino se disuelve en agua y se regula alcalinamente la solución con lejía de sosa 2-n. La base bruta, libre precipita; se filtra por succión
- 20.
25. y recristaliza en metanol-agua, después de lo cual la 1-sulfanilil-2-imino-3-metil-imidazolidina pura funde a 209-211°.



- c) El producto de partida utilizado bajo a), la N¹-(2-metilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida de punto de fusión 100-102° (en éster etílico del ácido acético), se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 24 gramos de 4-aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida y 100 cc de metilamina acuosa al 40%.
- 5.

EJEMPLO 3

- a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene, partiendo de 28,5 gramos de N¹-(2-etilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida de punto de fusión 108-110° (en éster etílico del ácido acético), con 10,6 gramos de bromocianógeno, la 4'-(2-imino-3-etil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 267-269° (en etanol), de los cuales 31,0 gramos se hidrolizan análogamente al Ejemplo 1 b) con 100 cc de ácido clorhídrico 2-n para formar el producto final 1-sulfanilil-2-imino-3-etil-imidazolidina de punto de fusión 171-172° (en metanol-agua).
- 10.
- 15.
- b) La sustancia de partida de a) se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 24,0 gramos de 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida y 100 cc de etilamina.
- 20.

EJEMPLO 4

- a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene, partien-
- 25.



do de 29,9 gramos de N¹-(2-propilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida de punto de fusión 89-90° (en éster etílico del ácido acético), con 10,6 gramos de bromocianógeno, la 4'-(2-imino-3-propil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 253-255°, de la cual 32,4 gramos se hidrolizan análogamente al Ejemplo 2 b) con ácido clorhídrico etanólico 8-n para formar el producto final, 1-sulfanilil-2-imino-3-propil-imidazolidina de punto de fusión 164-166° (en metanol).

10.

b) La substancia de partida de a) se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 24,4 gramos de 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida y 100 cc de propilamina.

EJEMPLO 5

15.

a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene, partiendo de 29,9 gramos de N¹-(2-isopropilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida de punto de fusión 91-93° (en éster etílico de ácido acético) con 6,2 gramos de clorocianógeno, la 4'-(2-imino-3-isopropil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 253-254°, de la cual 32,4 gramos se hidrolizan análogamente al Ejemplo 2 b) con 200 cc de ácido clorhídrico etanólico 8-n para formar el producto final, 1-sulfanilil-2-imino-3-isopropil-imidazolidina de punto de fusión 183-

25.

184°.



b) La sustancia de partida de a) se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 24,0 gramos de 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida y 100 cc de isopropilamina;

EJEMPLO 6

5. a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene, partiendo de 31,3 gramos de N¹-(2-isobutilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida de punto de fusión 70-73° (en éster etílico del ácido acético-éter) con 10,6 gramos de bromocianógeno, la 4'-(2-imino-3-isobutil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida
10. de punto de fusión 264-265° (en metanol) de la cual 33,8 gramos se hidrolizan análogamente al ejemplo 2 b) con 200 cc de ácido clorhídrico etanólico 8-n para formar el producto final, 1-sulfanilil-2-imino-3-isobutil-imidazolidina, de punto de fusión 146-147° (en metanol).

15.

b) La sustancia de partida de a) se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 27,6 gramos de N¹-(2-cloro-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida y 100 cc de isobutilamina.

20.

EJEMPLO 7

a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene, partiendo de 31,3 gramos de N¹-(2-butilamino secundario-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida de punto de fusión 70-72°, con 10,6
25.



gramos de bromocianógeno, la 4'-(2-imino-3-butilo secundario-
-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión
265-266° (en metanol), de la cual 33,8 gramos se hidrolizan
análogamente al ejemplo 2 b) con 200 cc de ácido clorhídrico
5. etanólico 8-n para formar el producto final 1-sulfanilil-2-
imino-3-butilo secundario-imidazolidina de punto de fusión
173-173,5° (en metanol).

b) La substancia de partida de a) se obtiene
análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 24,0 gramos de
10. 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida y 100 cc de butila
mina secundaria.

EJEMPLO 8

15. a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene, par-
tiendo de 31,3 gramos de N¹-(2-tercibutilamino-etil)-N⁴-
acetil-sulfanilamida de punto de fusión 98-101° (en éster
etílico de ácido acético), con 6,5 gramos de clorocianógeno,
en lugar de bromocianógeno, la 4'-(2-imino-3-tercibutil-
20. imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión
245-247° (en metanol-Agua), de la cual 33,8 gramos se
hidrolizan análogamente al Ejemplo 1 b) con 100 cc de ácido
clorhídrico 2-n para formar el producto final 1-sulfanilil-2-



imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 187-189° (en metanol-agua).

5. b) La sustancia de partida de a) se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 24,0 gramos de 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida y 100 cc de tercibutil amina.

EJEMPLO 9

10.

- a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene, partiendo de 32,7 gramos de N¹-(2-pentilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida de punto de fusión 103-104° (en éster etílico del ácido acético), con 10,6 gramos de bromocianógeno, la 4'-(2-imino-3-pentil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 248-250° (en metanol).

20. b) A 125 gramos de ácido sulfúrico al 50% calentado a 40° se adiciona bajo agitación 35,2 gramos de la acetanilida obtenida según a). La mezcla se calienta durante 2 horas a 50° y a continuación se vierte bajo agitación en 750 cc de agua, con lo cual el producto bruto precipita como sulfato. La mezcla reaccional se regula a pH de 6,3 con lejía



de sosa 10-n, con lo cual entran en solución escasas impurezas. Tras adición de 2 gramos de carbón activo se agita durante 15 minutos y se filtra sobre el hiflo. Lo filtrado se regula alcalinamente con lejía de sosa 10-n. El producto
5. bruto se filtra, se lava con agua, se seca a 90° en vacío y recristaliza en metanol. La 1-sulfanilil-2-imino-3-pentilimidazolidina obtenida tiene un punto de fusión de 167-168°.

10. c) La substancia de partida de a) se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 24,0 gramos de 4'-(aziridin-1-il-sulfonil)-acetanilida y 100 cc de pentilamina.

EJEMPLO 10

15. a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene, partiendo de 34,1 gramos de N¹-(2-hexilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida de punto de fusión 98-99° (en éster etílico del ácido acético) con 11,9 gramos de cianato fenílico, en lugar de bromocianógeno, la 4'-(2-imino-3-imidazolidin-1-il-sulfonil)-acetanilida de punto de fusión 236-238°, de la
20. cual 36,6 gramos se hidrolizan análogamente al Ejemplo 2 b) con 200 cc de ácido clorhídrico etanólico para formar el producto final, 1-sulfanilil-2-imino-3-hexil-imidazolidina de punto de fusión 182-183°.

25. b) La substancia de partida de a) se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 24,0 gramos de



4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida y 200 cc de hexilamina.

EJEMPLO 11

5. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene, partiendo de 32,5 gramos de N^1 -(2-ciclopentilamino-etil)- N^4 -acetil-sulfanilamida (punto de fusión del clorhidrato: 215 - 217^o), con 10,6 gramos de bromocianógeno, la 4'-(2-imino-3-ciclopentil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 261-263^o, de los cuales 35,0 gramos se hidrolizan análogamente al ejemplo 1 b) con 100 cc de ácido clorhídrico 2-n para formar el producto final, 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina de punto de fusión 192-193^o.

15. b) La substancia de partida de a) se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 24,0 gramos de 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida y 100 cc de ciclopentilamina.

EJEMPLO 12

20. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 33,7 gramos de N^1 -[2-(3-ciclohexen-1-ilamino)-etil]- N^4 -acetil-sulfanilamida de punto de fusión 121-122^o con 10,6 gramos de bromocianógeno, la 4'-[2-imino-3-(3-ciclohexen-1-il)-imidazolidin-1-ilsulfonil]-acetanilida de punto de fusión 283-284^o, de la cual 36,2 gramos se hidrolizan análogamente
- 25.



al Ejemplo 2 b) con 200 cc de ácido clorhídrico etanólico 8-n para formar el producto final, 1-sulfanilil-2-imino-3-(3-ciclohexen-1-il)-imidazolidina de punto de fusión 172-173° (en metanol).

5. b) La sustancia de partida de a) se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 24,0 gramos de 4'-(aziridin-1-il-sulfonil)-acetanilida y 100 cc de (3-ciclohexen-1-il)-amina.

10. EJEMPLO 13

- a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 30,1 gramos de N-(2-ciclohexilamino-etil)-p-nitro-bencensulfonamida (producto bruto) y 10,6 gramos de bromocianógeno en 100 cc de lejía de sosa 2-n, la 1-(p-nitro-fenil sulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 98-99° (en benceno).

- b) 35,2 gramos del nitrocompuesto preparado según a) se disuelven en 1 litro de etanol y se hidrogena hasta su detención a 40° y presión normal en presencia de carbonopaladio (50% de paladio) con hidrógeno. Luego se filtra del catalizador, se lava con etanol y el filtrado se concentra en vacío. El recristalizado del residuo en dioxano-agua produce la 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina pura de punto de fusión 181-183°.



c) La materia de partida utilizada en a) se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 22,8 gramos de 1-(p-nitro-fenilsulfonil)-aziridina y 150 cc de ciclohexilamina.

EJEMPLO 14

5. a) 38,9 gramos de N¹-[2-(N-isopropil-bencilamino)-etil]-N⁴-acetil-sulfanilamida se disuelven en 500 cc de benceno. La solución se trata con 10,6 gramos de bromocianógeno, la mezcla reaccional se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se regula álcalinamente con lejía de sosa 2-n. Precipitan cristales, que se lavan con agua y recristalizan en metanol-éter. La 4'-(2-imino-3-isopropil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida pura, obtenida funde a 253°. La acetanilida obtenida se hidroliza según el ejemplo 5 para formar la 1-sulfanilil-2-imino-3-isopropil-imidazolidina de punto de fusión 183-184°.
- 10.
- 15.

El producto de partida se prepara como sigue:

- b) 24,0 gramos de 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida se disuelven en 100 cc de dioxano y 20 cc de agua y se hierve a reflujo durante 5 horas y bajo agitación con 15,0 gramos de N-bencil-isopropilamina. Luego la mezcla reaccional se concentra. El aceite obtenido cristaliza en éster etílico del ácido acético. Recristaliza en éter etílico del ácido acético, la N¹-[2-(N-isopropil-bencilamino)-etil]-N⁴-acetil-sulfanilamida pura funde a 85-86°.
- 20.
- 25.



EJEMPLO 15

5. a) Una solución de 25,5 gramos de N¹-(2-ciclopropilamino-etil)-sulfanilamida en 100 cc de dioxano se trata en el término de 10 minutos bajo refrigeración a 10° con una solución de 11,9 gramos de cianato fenílico en 50 cc de éter. La suspensión obtenida se hierve a reflujo durante 1½ horas y a continuación se concentra en vacío. El residuo se trata con cloruro metilénico y lejía de sosa 2-n. El producto bruto insoluble se filtra, la fase orgánica del filtrado se separa, 10. se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Se reúne el residuo con el producto bruto obtenido y la mezcla recristaliza en metanol, después de lo cual la 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclopropil-imidazolidina funde a 202-204°.

15. El producto de partida se obtiene como sigue:

20. b) Se disuelven 7,1 gramos de 1-sulfanilil-aziridina de punto de fusión 124-126°, que se prepara mediante reducción catalítica de 1-(p-nitro-fenilsulfonil)-aziridina con níquel Raney en dioxano [véase R. Lehmann et al., Bull. Soc.Chim.Belges 55, 52 (1946)], en 70 cc de dioxano y esta 25. solución se adiciona a gotas en el término de 1 hora a 18,2 gramos de ciclopropilamina hirviente. La mezcla se hierve todavía durante 2 horas a reflujo. A continuación se destila la ciclopropilamina en exceso y la mezcla reaccional se concentra en vacío. El residuo recristaliza en éster etílico del ácido acético, después de lo cual se



obtiene la N^1 -(2-ciclopropilamino-etil)-sulfanilamida de punto de fusión 91-94°.

EJEMPLO 16

5. a) Análogamente al Ejemplo 15 a) se obtiene a partir de 27,1 gramos de N^1 -(2-butilamino-etil)-sulfanilamida de punto de fusión 76-78° con una solución de 11,9 gramos de cianato fenílico en 50 cc de éter, la 1-sulfanilil-2-imino-3-butil-imidazolidina, de punto de fusión 179-181°.
10. El producto de partida se prepara como sigue:
- b) 31,3 gramos de N^1 -(2-butilamino-etil)- N^4 -acetil-sulfanilamida se sacuden con 300 cc de ácido clorhídrico etanólico, con lo cual se disuelve en primer lugar los cristales. Después de un intervalo de algunos minutos precipitan nuevamente los cristales. La suspensión se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se concentra en vacío. El residuo se disuelve en un poco de agua y se regula cuidadosamente a un pH de 8 con lejía de sosa 2-n, con lo cual la solución se enturbia en forma lechosa. La solución se extrae 3 veces con 200 cc de cloroformo cada vez. La solución de cloroformo se lava con un poco de agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en éster etílico del ácido acético, después de lo cual la N^1 -(2-butilamino-etil)-sul
- 15.
- 20.
- 25.



fanilamida obtenida funde a 76-78°.

EJEMPLO 17

5. Análogamente al Ejemplo 15 a) se obtiene a partir de 28,3 gramos de N^1 -(2-ciclopentilamino-etil)-sulfanilamida, cuyo clorhidrato funde a 190-191°, y de una solución de 11,9 gramos de cianato fenílico en 50 cc de éter, la 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina de punto de fusión 192-193°.

10. El producto de partida se obtiene análogamente al Ejemplo 11 b) a partir de 32,5 gramos de N^1 -(2-ciclopentil amino-etil)- N^4 -acetil-sulfanilamida (véase Ejemplo 10 a) con 300 cc de ácido clorhídrico etanólico.

15. EJEMPLO 18

20. 27,1 gramos de N^1 -(2-butilamino-etil)-sulfanilamida se disuelven en 120 cc de lejía de sosa 2-n y se trata con 10,6 gramos de bromocianógeno. Precipitan cristales. La mezcla reaccional se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se filtran los cristales. El recrystalizado del producto bruto en metanol produce la 1-sulfanilil-2-imino-3-butil-imidazolidina pura de punto de fusión 179-181°.



EJEMPLO 19

Análogamente al Ejemplo 18 se obtiene partiendo de 120 cc de lejía de sosa 2-n:

5. a) con 25,7 gramos de N¹-(ciclopropilamino-etil)-sulfanilamida y 10,6 gramos de bromocianógeno, la 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclopropil-imidazolidina, de punto de fusión 202-204° y

10. b) con 28,3 gramos de N¹-(ciclopentilamino-etil)-sulfanilamida y 6,2 gramos de clorocianógeno, la 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina de punto de fusión 192-193°.

EJEMPLO 20

15. a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene, partiendo de 33,9 gramos de N¹-(2-ciclohexilamino-etil)-N⁴-acetil-sulfanilamida de punto de fusión 135-136° (en éster etílico del ácido acético), con 10,6 gramos de bromocianógeno, la 4'-(2-imino-3-ciclohexil-imidazolidin-1-il-sulfonil)-acetanilida de punto de fusión 283-284° en metanol, de la cual 36,4 gramos se hidrolizan análogamente al Ejemplo 1 b) para formar el producto final 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 178-179°.

= 25 =



b) La substancia de partida de a) se obtiene análogamente al ejemplo 1 c) a partir de 24,0 gramos de 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida y 100 cc de ciclohexilamina.



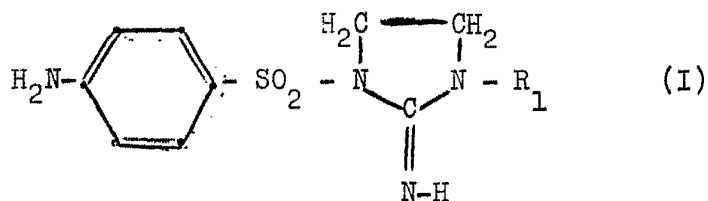
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 3881/68 del 14.3.68 y de la solicitud de patente suiza nº del 28.2.69.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida de la fórmula general I

10.



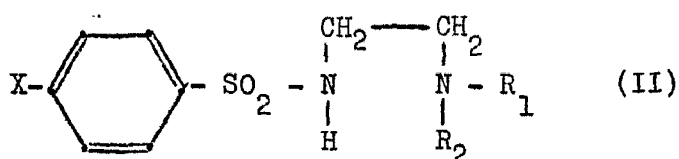
15. en la que

R₁ significa un grupo alquílico con 5 átomos de carbono a lo sumo, un grupo cicloalquílico o cicloalquénílico de 7 átomos de carbono a lo sumo,

20. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos,



caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



en la que

10. R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, R_2 significa hidrógeno, un grupo arilmetílico, diarilmetílico o un grupo triatilmético y X significa un radical transformable en el grupo amino libre mediante hidrólisis o reducción, o, en caso de que R_2 sea hidrógeno, significa asimismo el grupo amino libre,
15. se hace reaccionar y ciclar con un derivado de ácido ciánico apto para reacción, en caso deseado el producto reaccional se hidroliza o reduce para transformación del grupo X en el grupo amino libre y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de
20. adición.



2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 28 hojas foliadas y
5. escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 13 de Marzo de 1969

p.a.


F. P. **JOSÉ RODRÍGUEZ**

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ